



TITLE:

# 腎細胞癌に対するHuman Lymphoblastoid Interferon療法

AUTHOR(S):

増田, 富士男; 鈴木, 正泰; 池本, 庸; 山崎, 春城; 町田,  
豊平

---

CITATION:

増田, 富士男 ...[et al]. 腎細胞癌に対するHuman Lymphoblastoid  
Interferon療法. 泌尿器科紀要 1984, 30(5): 615-619

ISSUE DATE:

1984-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118183>

RIGHT:

# 腎細胞癌に対する Human Lymphoblastoid Interferon 療法

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任：町田豊平教授）

増田富士男・鈴木 正泰・池本 庸

山崎 春城・町田 豊平

## THE THERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA WITH HUMAN LYMPHOBLASTOID INTERFERON

Fujio MASUDA, Masayasu SUZUKI, Isao IKEMOTO,

Haruki YAMAZAKI and Toyohei MACHIDA

*From the Department of Urology, The Jikei University School of Medicine*

*(Director: Prof. T. Machida)*

We employed human lymphoblastoid interferon (HLBI) in the treatment of 4 cases of renal carcinoma with pulmonary metastases. All of the cases were males aged 58 to 62. On initial examination, it was revealed that all 4 cases already had multiple metastatic lesions in the lung as well as in other organs such as brain and bone. HLBI was injected i. m. daily at a dosage of  $6 \times 10^6$  units. Treatment was continued for 33 to 119 days, with the total dose being  $198 \times 10^6$  units to  $714 \times 10^6$  units. As to tumor response, minor response was obtained in 1 case, no change in 2 cases, and progressive disease in 1 case. In the case in which minor response was obtained, the size of the pulmonary metastases had reduced by 30% after 8 weeks of treatment with HLBI. As side effects, we observed fever in all cases, and also, anorexia, general malaise, asthenia, and myelosuppression. However, none of these symptoms were serious enough to require discontinuation of HLBI medication. From the results obtained in our own cases, we believe that HLBI may become a new antitumor agent effective for renal cell carcinoma.

**Key words:** Renal cell carcinoma, Interferon

### 緒 言

腎細胞癌は泌尿器科領域の悪性腫瘍では、もっとも重要なもののひとつであるが、その予後は不良である。とくに転移を有するものの転帰は不良で、大部分は2年以内に死亡している<sup>1)</sup>。いっぽう、腎細胞癌に対する抗腫瘍薬剤としては、さまざまな抗癌剤、ホルモン剤、免疫療法剤が用いられているものの、有効率ははなはだ低く、その効果は一般に悲観的である<sup>2,3)</sup>。したがって、現在、新しい種類の薬剤の開発、検討がのぞまれている。

最近インターフェロン (IFN) はさまざまな悪性腫

瘍に対して、抗腫瘍効果があることが知られてきた。われわれは今回、Human Lymphoblastoid Interferon (HLBI) を転移を有する腎細胞癌に用いたの

### 対 象 と 方 法

対象は転移を有する腎細胞癌4例で、すべて男性、年齢は58～62歳である。4例中3例は原発巣に対して腎摘除が施行されており、組織学的に腎細胞癌と診断されている。細胞型はすべて clear cell type で、悪性度は grade 2 が2例、grade 3 が1例であった。のこりの1例は、原発巣は摘除されておらず、臨床的

Table 1. HLBI 投与症例

No.	症 例	年 齢	性	組織像	転移部位	投 与 法			効果	副 作 用
						1 日量	期間(日)	総量		
1	49-0710 S.K.	62	M	Clear cell grade 3	肺, 脳, 骨	$6 \times 10^6$	115	$690 \times 10^6$	NC	発熱, 全身倦怠感, 血小板減少
2	53-6511 K.S.	62	M		肺, 脳	$6 \times 10^6$	33	$198 \times 10^6$	PD	発熱, 悪感, 白血球減少
3	52-4292 R.S.	60	M	Clear cell grade 2	肺, 対側 副腎	$6 \times 10^6$	119	$714 \times 10^6$	NC	発熱, 悪感, 無気力, 活動力低下
4	47-6561 T.S.	58	M	Clear cell grade 2	肺, 骨	$6 \times 10^6$	62	$372 \times 10^6$	MR	発熱, 悪感, 食欲不振, 白血球減少

に腎細胞癌と診断された。4例とも初診時すでに多発性の肺転移がみられたほか、他臓器への転移もみとめられた、すなわち1例は脳、骨に、1例は脳に、1例は対側副腎に、1例は骨にも転移がみられた。4例中2例は、HLBIの投与前に化学療法を受けていたが、効果はみられず、また2例とも前治療からHLBI投与まで、4週間以上の間隔をおいている。

HLBIの投与法は、全例に $6 \times 10^6$ 単位/日の筋注を連日おこなった。投与期間は33日から119日で、総投与量は $198 \times 10^6$ 単位から $714 \times 10^6$ 単位におよんだ(Table 1)。

効果判定は厚生省研究班の固型がん化学療法直接効果判定基準に準じ、Complete Response (CR), Partial Response (PR), No Change (NC), Progressive Disease (PD)としたほか、病巣の縮小率が25%以上、50%未満のものはMinor Response (MR)と判定した。効果判定は4週ごとに、血液化学検査は原則として2週ごとにおこなった。

## 成 績

### 1 抗腫瘍効果

MRが1例(25%), NC 2例(50%), PD 1例(25%)で、CRやPRを示した例はなかった。MRとNCの3例は、現在もひきつづきHLBIの投与をおこなっている(Table 1)。

MRがみられた例(症例4)は、肺と骨への転移例で、HLBI投与8週後のX線撮影で、肺転移巣は30%の縮小がみられている。NCであった2例中1例(症例3)は、転移のみられた対側副腎は原発巣とともに摘除されており、多発性の肺転移に対してHLBIの投与を119日おこなっているが、病巣の一部にやや増大傾向がみられ始めている。他の1例(症例1)は肺以外に脳、骨への転移がみられた例で、肺転移巣の大きさは、HLBI投与115日間不変であったが、脳転移巣は13週目頃より増悪してきている。PDであった1例は、肺以外に脳への転移がみられており、HLBI

Table 2. HLBI の副作用

副作用	症 例			
	1	2	3	4
発熱	+	+	+	+
悪感		+	+	+
食欲不振				+
全身倦怠感	+			
無気力, 活動力低下			+	
貧血(Hb<10g/dl)	+	+		
白血球減少(<3000/mm <sup>3</sup> )		+		+
血小板減少(< $10 \times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	+			
肝機能障害				

の投与にもかかわらず、脳転移症状は増悪し、投与35日目に死亡した。

### 2 副作用

もっとも多い副作用は発熱で、4例全例にみられた。そのうち3例は38℃以上で、悪感をともなっていたが、いずれも24時間以内に平熱に復している。2日目よりメフェナル酸500mg/日を服用させたところ、38℃以上の発熱はみられず、3日目以後は微熱がときどき生ずるのみであった。

食欲不振、全身倦怠感が各1例にみられたほか、1例に無気力、活動力低下が生じ、抑うつ状態がみとめられた。

血液検査では、Hb 10g/dl以下の貧血が2例、 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少が2例、 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の血小板減少が1例にみられた。また1例は、投与前1.1mg/dlと正常であった血清クレアチニンが、HLBI投与4週間後には2.2mg/dlと上昇したが、ひきつづきHLBIを投与したにもかかわらず、8週間後には1.6mg/dlと低下してきている。しかし肝機能障害を示した例はなく、検尿では蛋白尿が1例にみとめられた(Table 2)。

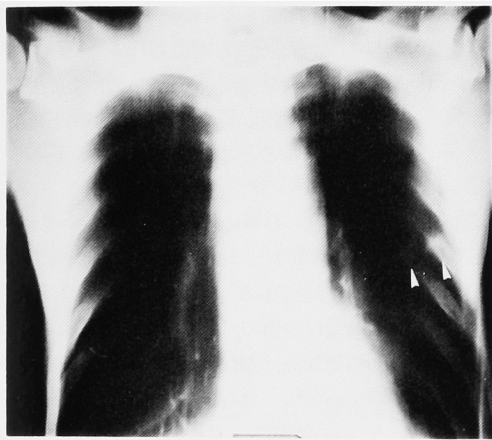


Fig. 1. 症例3 胸部断層撮影 (HLBI 投与前)



Fig. 2. 症例3 胸部断層撮影 (HLBI 投与13週後)

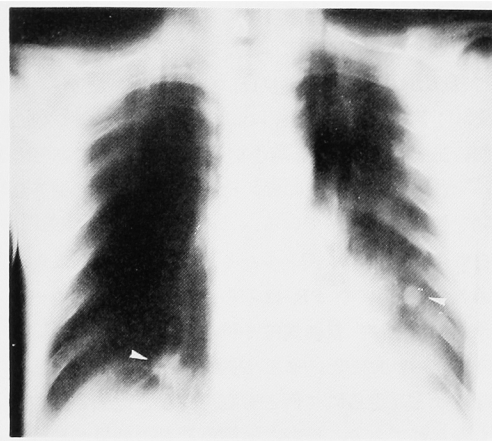


Fig. 3. 症例4 胸部断層撮影 (HLBI 投与前)

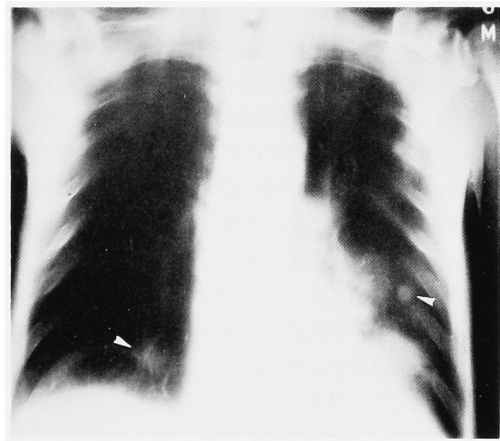


Fig. 4. 症例4 胸部断層撮影 (HLBI 投与8週後)

## 症 例

2 症例の臨床経過についてのべる。

症例3 R.S., 60歳, 男性. 左季肋部腫瘍を主訴として来院, 精査の結果, 左腎細胞癌と診断したが, 対側右副腎および両肺に転移がみとめられた. 1983年1月31日, 経胸腹式に根治的左腎摘除術および右副腎摘除術をおこない, 組織学的には clear cell type で, grade 2 であった. 術後副腎皮質ホルモンの補充療法として, プレドニン 5 mg/日の服用をおこなうとともに, 5-FU 200 mg/日 の投与を2カ月間おこなうも効果がみられないため, 1983年5月19日よりHLBI  $6 \times 10^6$  単位/日 の筋注を連日おこなった.

投与前の胸部撮影では, 両肺野に多発性の転移がみられているが (Fig. 1), HLBI 投与13週後の撮影で転移巣の消失や縮小はなく, 一部の転移巣にはやや増

大の傾向がみられている (Fig. 2). しかし新病巣の出現はみられず, ひきつづき HLBI の投与をおこなっている. 本例の免疫学的パラメーターをみると, 投与前後の T-cell, B-cell の比率, 免疫グロブリン値はほとんど変化がみられず, 正常範囲内の値であった.

副作用としては, 注射第1日目に, 悪感をともなう  $39.8^{\circ}\text{C}$  の発熱が生じたが, 翌日よりメフエナル酸 500 mg/日を服用させたところ, 2日目は  $37.6^{\circ}\text{C}$  で, 3日目は発熱がみられず, その後も  $37^{\circ}\text{C}$  前後の微熱がときどきでるのみである. また食欲不振や体重減少はなく, 血液検査でも貧血, 白血球減少, 肝機能障害はみられなかった. しかし投与1週間前後より, 無気力, 活動力の低下が生じ, 現在までつづいており, 抑うつ状態の傾向がみられた. これは病気に対する不安から生じた反応性のうつ状態とも考えられるが, HLBI の副作用の可能性も否定できない. なお脳波検査では, 異

常所見をみとめなかった。

症例4: T.S., 58歳, 男性. 呼吸困難, 胸痛を主訴として受診, 精査の結果, 右腎細胞癌の肺転移と診断されたが, 肋骨への転移もみとめられた. 1983年6月27日, 経腹的腎摘除術を施行し, 組織学的には clear cell type, grade 2 であった. 術後12日目の7月9日より, HLBI  $6 \times 10^6$  単位/日 の筋注を連日おこなった.

投与前の胸部撮影では, 両肺野に多発性の転移がみられたが (Fig. 3), HLBI 投与8週後の撮影では, 転移巣の消失はみられないものの, 縮小がみとめられており, 縮小率30%で (Fig. 4), MR と判定した. 免疫学的パラメーターをみると, T-cell, B-cell の比率は投与前が89%と3%, 投与8週後は87%と1%で相異はみとめられず, 免疫グロブリンの値にも変化はなかった.

副作用としては, 第1日目は注射後, 悪感をともなう39.2℃の発熱がみられたが, 24時間以内に下熱し, 翌日からはメフェナル酸 500 mg/日 を服用させたところ, 2日目は37.9℃, 3日目からは平熱となった. その後メフェナル酸は服用していないが, 37℃前後の微熱がときどきでるのみである. 自覚的には食欲不振がみられたが一時的であり, 血液検査では4週目に白血球数が  $2,800/\text{mm}^3$ , 8週目には  $2,700/\text{mm}^3$  と減少したが, 貧血や血小板減少はみられなかった. また投与前 1.1 mg/dl と正常であった血清クレアチニンは, 4週目には 2.2 mg/dl と上昇したが, 8週目には 1.6 mg/dl と低下してきている.

## 考 察

最近インターフェロンの抗腫瘍作用が注目され, 悪性腫瘍の治療に用いられるようになった. その作用機序の本態は, 今なお不明の点が多いが, 第1に直接の殺細胞作用, 第2にはおもに DNA 合成阻害による腫瘍細胞の増殖抑制作用, 第3は natural killer 細胞の活性増強作用などの免疫系を介しての抗腫瘍作用があげられる<sup>4-6)</sup>.

インターフェロンには  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の3種類があるが, 現在までのところ抗腫瘍作用の検討には,  $\alpha$  および  $\beta$  が主として用いられている. IFN- $\alpha$  にはヒト白血球よりの Human leukocyte interferon (HLIF) が, IFN- $\beta$  には線維芽細胞よりの Human fibroblast interferon (HFIF) がある. 今回われわれが使用した HLBI は, Burkitt lymphoma 由来のリンパ芽細胞 (Namalwa 細胞) からえられたもので, IFN- $\alpha$  に属しているが, 従来の HLIF や HFIF がともに

正常細胞起源であるのと異っている. しかし HLIF と HLBI の性質はほぼ同様と考えられている.

インターフェロンが有効な疾患としては, 多発性骨髄腫, 非ホジキンリンパ腫, 慢性骨髄性白血病, 慢性リンパ性白血病, 乳癌などととも, 腎細胞癌があげられている<sup>6,7)</sup>.

腎細胞癌に関しては, Gutterman のグループが19例に HLIF  $3 \times 10^6$  単位/日 を連日筋注し, 5例 (26%) に PR が, 2例 (10.5%) に MR がえられたと報告し, 臨床効果は患者の Performance Status, および治療後の白血球数, 顆粒細胞数の減少の程度と相関するといっている<sup>8)</sup>. さらに症例を増やした最近の発表では, 37例の検討で, CR が2例 (5.4%), PR が9例 (24.3%), MR が4例 (10.8%) で, CR+PR の有効率は約30%であり, 効果発現までの期間は通常4週間以上, なかには8週でみとめられた例もあるといっている<sup>7)</sup>. また丸茂ら<sup>9)</sup> は, 12例に対して HLBI の  $3 \times 10^6$  単位/日 を連日筋注で投与した結果, 1例に5カ月以上の CR がえられ, また他の1例に肺転移巣の45%縮小をみとめ, MR であったが, それらの効果発現には, それぞれ11週, 15週と長期間を要したとのべている.

自験例は症例が4例と少なく, MR が1例にみられたのみで, CR や PR はみられなかった. ここで考慮すべきことは, 自験例は4例とも初診時すでに転移がみとめられたこと, また1例は原発巣が摘除されていないこと, さらに4例とも脳, 骨など他臓器への転移もみられており, 一般に抗腫瘍剤の効果が期待できにくい条件<sup>10)</sup>をそなえた例であるということである. Gutterman ら<sup>8)</sup> も, 19例のうち CR および PR であった7例中4例は, 初診より転移発生までの tumor free の期間が24カ月以上であったのに対し, 無効であった12例中9例は, 初診時すでに転移がみられたか, あるいは診断後24カ月以内に転移が発生した例であったといっている. さらに有効例では, 7例中5例が肺転移のみの例であったのに対し, 無効例では3例のみで, のこりの9例は他臓器への転移もみられていたとのべている. これらのことを考慮すると, 自験例4例中1例に MR がみられたことは, 腎細胞癌の肺転移に対して, HLBI が有効である可能性を示唆するとともに, 適応の選択をも示していると考えられた. いずれにせよ HLBI は, 現在有効な抗腫瘍剤の乏しい腎細胞癌に対して, 有用な薬剤になることが期待される.

副作用としては発熱, 食欲不振, 全身倦怠感, asthenia, 骨髄障害がみられたが, 肝機能障害はみとめら

れなかった。もっとも頻度が高かったのは発熱で、全例にみられた。asthenia, すなわち無気力、活動力低下は1例にみとめられたが、Gutterman ら<sup>8)</sup>は、asthenia が発熱とともにもっとも多い副作用といっている。またこの例は抑うつ状態がみられているが、このような中枢神経系への副作用については、欧米では最近、インターフェロンによる活動力低下、嗜眠状態、傾眠、錯乱などの中枢神経系への中毒が報告されており、脳波ではびまん性の徐脈や、刺激に対する反応性の欠如が観察されている<sup>7)</sup>。いずれにせよ HLBI の投与に際しては、精神状態、人格の変化についても、注意深い観察が大切である。

### 結 語

肺転移を有する腎細胞癌4症例に対して、HLBIによる治療をおこなった。臨床効果をみると、MR が1例で、その他はNC 2例、PD 1例であった。副作用は発熱が全例にみられたほか、食欲不振、全身倦怠感、無気力、活動力低下、骨髄障害がみられたが、投薬の中止を必要とするほど高度のものはなかった。HLBI は腎細胞癌に対する新しい抗腫瘍薬剤となる可能性が考えられた。

### 文 献

- 1) Dekernion JB, Ramming KP and Smith PB : The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol 120 : 148~152, 1978
- 2) McDonald MW : Current therapy for renal cell carcinoma. J Urol 127 : 211~217, 1982
- 3) 増田富士男 : 腎癌. 治療 64 : 2093~2096, 1982
- 4) Fuse A and Kuwata T : Inhibition of DNA synthesis of synchronized RSa cells by human leukocyte interferon. J Natl Cancer Inst 58 : 891~896, 1977
- 5) Gidlund M, Örn A, Wigzell H, Senik A and Gresser I : Enhanced NK cell activity in mice injected with interferon and interferon inducers. Nature 273 : 759~761, 1978
- 6) 小川一誠・江崎幸治 : 癌治療におけるインターフェロン療法. 臨床科学 18 : 1453~1458, 1982
- 7) 江崎幸治 : 第3回インターフェロン国際会議の話題. 癌と化学療法 9 : 2236~2238, 1982
- 8) Quesada JR, Swanson CA, Trindade A and Gutterman JU : Renal cell carcinoma: anti-tumor effect of leukocyte interferon. Cancer Res 43 : 940~947, 1982
- 9) 丸茂 健・中村 薫・実川正道・村井 勝・中藺昌明・田崎 潤 : 進行腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法. 日癌治 17 : 1631, 1982
- 10) 増田富士男・町田豊平・木戸 晃・田代和也 : 腎細胞の肺転移. 日泌尿会誌 70 : 668~677, 1979  
(1983年11月10日受付)

- 1) Dekernion JB, Ramming KP and Smith PB : The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol